



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“PRUEBA CUTANEA DE SUERO AUTÓLOGO EN PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE URTICARIA REFRACTARIA A TRATAMIENTO DEL
HOSPITAL LIC ADOLFO LÓPEZ MATEOS ISSSTE”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

ANA KARINA ZALDIVAR CLAVELLINA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

ASESOR DE TESIS:

DR. JOSÉ JESÚS LÓPEZ TIRO

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:

114.2018



CIUDAD DE MÉXICO

... 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE
ÁVILA FEMATT
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. JAVIER GÓMEZ VERA
PROFESOR TITULAR

DR. JOSÉ JESÚS LÓPEZ TIRO
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

La urticaria crónica espontánea (UCS), es una enfermedad prevalente de difícil manejo terapéutico y con una importante repercusión en la calidad de vida del paciente; suele ser dos veces más frecuente en mujeres que en varones principalmente asociada a diversas enfermedades autoinmunes ante la presencia de auto anticuerpos circulantes. 12-14% de los pacientes con UCS son portadores de auto anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina o antiperoxidasa), siendo significativamente mayor que en la población normal con una incidencia de 3-6%. La prueba de suero autólogo (PSA) es un método que permite detectar autoanticuerpos circulantes funcionales contra el receptor de alta afinidad para la IgE FcεRI, o IgE, capaces de activar mastocitos y la consecuente liberación de histamina y de otros mediadores inflamatorios con una sensibilidad y especificidad del 80 %, este método tiene una utilidad para fines pronóstico ya que los pacientes con urticaria crónica espontánea y prueba de suero autólogo positiva tienen generalmente un curso más agresivo y más prolongado de la enfermedad. Los pacientes con urticaria crónica presentan una disminución considerable en la calidad de vida como consecuencia del prurito, además de los efectos negativos sobre el sueño, afectación en las actividades diarias en la escuela o el trabajo y en las interacciones sociales. El Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al dominio C3 de la IgE humana, área de unión a los receptores de IgE de alta y baja afinidad, su indicación principal es en asma alérgica mediada por IgE, sin embargo, existe un importante soporte científico sobre las utilidades y eficacia para el control de la urticaria crónica espontánea refractaria a los tratamiento convencionales demostrando un adecuado control y una notable mejoría en la calidad de vida. En marzo 2014 la FDA aprobó la administración de omalizumab en pacientes mayores de 12 años con urticaria crónica que no se controlan con dosis habituales de antihistamínicos H1, en México, la indicación fue aprobada en el 2017. El Objetivo del presente trabajo es determinar si la prueba de suero autólogo puede ser un marcador de respuesta al retiro de Omalizumab en pacientes con urticaria crónica espontánea refractaria a tratamiento del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del HRLALM., a su vez, establecer la correlación con el grado de control de la enfermedad y la calidad de vida de éstos pacientes. Material y Métodos: Se obtuvo una muestra de pacientes mayores de 12 años que estuvieron en tratamiento con anti IgE durante el protocolo 230-2014, con prueba de suero autólogo positiva y que actualmente se encuentran únicamente con antihistamínicos, se les realizó nuevamente Prueba de Suero Autólogo, así como determinación de anticuerpos anti Peroxidasa tiroidea, Hormona Estimulante de Tiroides, se les realizó Test de Control de urticaria (UCT) versión corta, y cuestionario CU-Q2oL de calidad de vida, durante y después de la interrupción de tratamiento con anti IgE, los datos se recolectaron en una planilla de formato confeccionada en Excel y se analizaron los datos por estadística Descriptiva y por Estadística Inferencial. Resultados: Se realizó un estudio Descriptivo Longitudinal Ambispectivo. Se recabaron los expedientes de los pacientes que recibieron Omalizumab en el protocolo 230-2014, en cual se incluyeron 26 pacientes en el grupo con tratamiento con Omalizumab (34.2%), de los cuales se incluyeron los 16 pacientes (61.5) que tuvieron prueba de suero autólogo positivo, 6 pacientes se eliminaron por no cumplir criterios de inclusión, con una n= 10 , posterior a 15 meses de interrupción de Omalizumab, se encontró que el 70% de los pacientes mostraron prueba de suero autólogo positivo. Con respecto al UCT la calificación promedio que obtuvieron los paciente al recibir 6 meses de tratamiento con Omalizumab fue de 12.3+1.6, al interrumpir el tratamiento por 15 meses , la calificación del UCT actual fue de 9.8 puntos, el 80% pacientes se encontraba por debajo de los 10 puntos, con mal control de la enfermedad. Por otra parte, el promedio actual con el nivel de calidad de vida fue del 63.6%, con disminución del 28.4% respecto a la calidad de vida durante el tratamiento, con una afección importante en la calidad de los pacientes, lo cual se correlaciona de forma directa y lineal con los puntajes más altos en el UCT, así como con la prueba de suero autólogo positiva, siendo los

pacientes que tenían mayor afección en la calidad d vida los que tenían prueba de suero autólogo positiva. El promedio en el nivel sérico de anticuerpos anti TPO fue de 45.7, ubicándose en títulos altos, siendo estadísticamente significativo al correlacionarlo con la prueba de suero autólogo positiva. Conclusión La prueba de suero autólogo sigue siendo un marcador pronóstico importante de la actividad de la urticaria crónica, la interrupción por 15 meses del Omalizumab en pacientes con urticaria crónica refractaria a tratamiento, condiciona la re activación de la prueba de suero autólogo, así como inadecuado control de la enfermedad y deterioro en la calidad de vida.

SUMMARY

Chronic spontaneous urticaria (UCS), is a prevalent disease of difficult therapeutic management and with an important repercussion in the quality of life of the patient; It is usually twice as frequent in women as in men, mainly associated with various autoimmune diseases in the presence of circulating autoantibodies. 12-14% of patients with UCS are carriers of antithyroid autoantibodies (antithyroglobulin or antiperoxidase), being significantly higher than in the normal population with an incidence of 3-6%. The autologous serum test (PSA) is a method that detects functional circulating autoantibodies against the high affinity receptor for IgE Fc ϵ RI, or IgE, capable of activating mast cells and the consequent release of histamine and other inflammatory mediators with a sensitivity and specificity of 80%, this method has a utility for prognostic purposes since patients with spontaneous chronic urticaria and positive autologous serum test generally have a more aggressive and longer course of the disease. Patients with chronic urticaria present a considerable decrease in the quality of life as a consequence of itching, in addition to the negative effects on sleep, affectation in daily activities in school or work and in social interactions. Omalizumab is a humanized monoclonal antibody that binds to the C3 domain of human IgE, area of binding to high and low affinity IgE receptors, its main indication is in IgE-mediated allergic asthma, however, there is an important support scientist on the utilities and efficacy for the control of chronic spontaneous urticaria refractory to conventional treatments demonstrating an adequate control and a remarkable improvement in the quality of life. In March 2014 the FDA approved the administration of omalizumab in patients older than 12 years with chronic urticaria that are not controlled with usual doses of antihistamines H1, in Mexico, the indication was approved in 2017. The objective of this work is to determine if the Autologous serum test can be a marker of response to the withdrawal of Omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria refractory to treatment of the Allergy and Clinical Immunology service of the HRLALM., in turn, establish the correlation with the degree of control of the disease and the quality of life of these patients. Material and Methods: We obtained a sample of patients older than 12 years who were in treatment with anti IgE during the protocol 230-2014, with positive autologous serum test and who are currently only with antihistamines, they were again tested Serum Autologous, as well as determination of antibodies against thyroid peroxidase, thyroid stimulating hormone, were made urticaria control test (UCT) short version, and questionnaire CU-Q2oL quality of life, during and after the interruption of treatment with anti IgE, the data was collected in a format template prepared in Excel and the data were analyzed by descriptive statistics and by inferential statistics. Results: An Ambispective Longitudinal Descriptive Study was carried out. The files of the patients who received Omalizumab in the protocol 230-2014 were collected, in which 26 patients were included in the group with Omalizumab treatment (34.2%), of which the 16 patients (61.5) who had evidence of Omalizumab were included. positive autologous serum, 6 patients were eliminated for not meeting inclusion criteria, with n = 10, after 15 months of Omalizumab discontinuation, it was found that 70% of the patients showed positive autologous serum test. With respect to the UCT, the average score obtained by the patients after receiving 6 months of treatment with Omalizumab was 12.3 + 1.6, when treatment was interrupted for 15 months, the current UCT score was 9.8 points, 80% patients were found by below 10 points, with poor control of the disease. On the other hand, the current average with the level of quality of life was 63.6%, with a decrease of 28.4% with respect to the quality of life during the treatment, with an important affection in the quality of the patients, which correlates with direct and linear way with the highest scores in the UCT, as well as with the positive autologous serum test, being the patients that had greater affection in the quality d life those who had positive autologous serum test. The average serum level of anti-TPO antibodies was 45.7, being located in high titers, being statistically significant when correlated with the positive autologous serum test. Conclusion The autologous serum test continues to be an important prognostic marker of chronic urticaria activity, the 15-month

interruption of Omalizumab in patients with chronic urticaria. The interruption for 15 months of Omalizumab in patients with chronic urticaria refractory to treatment, conditions the re-activation of the autologous serum test, as well as inadequate control of the disease and deterioration in the quality of life

AGRADECIMIENTOS :

A mi esposo Ernesto, gracias por siempre apoyarme, en las buenas y en las malas, por presionarme e impulsarme a siempre seguir adelante, eres un motor en mi vida, te amo y sigamos cosechando éxitos juntos.

A mis padres, por su apoyo incondicional, y su gran ejemplo, nada de esto sería posible. Gracias por su paciencia, sus cuidados, y por siempre ser un estímulo en mi vida.

A mis hermanos, Zaira y César, por siempre estar ahí cuando los necesito, son los mejores hermanos gracias.

A mis maestros : Dr. Gómez Vera, gracias por su apoyo constante, y por ser siempre un ejemplo a seguir, con su gran experiencia y dedicación, gracias por permitirme formar parte de esta familia. Dr. López Tiro gracias por su dedicación, e interés en mi formación, gracias por los comentarios y revisiones en mi trabajo, sus consejos han sido importantes en mi formación. Dra Angie Contreras: por siempre tener una sonrisa y una palabra de aliento en los momentos difíciles, gracias por sus enseñanzas, los últimos 5 años.

A mi familia de Alergia del López Mateos: A Luscly Rivera por tenerme paciencia , y por compartirme su experiencia siempre, esos consejos que no se encuentran en los libros, gracias por su apoyo incondicional. Almita Jan: gracias por preocuparse en todo momento, y por hacerme sentir como en casa, por ser un apoyo siempre que lo necesitaba. Por que el servicio de Alergia no seria esa gran familia sin ustedes.

A mis R2 Dra Mary y Dr Lalo: por motivarme a superarme, por sus enseñanzas , risas, consejos, han sido grandes R más.

A mis amigos residentes: Anita Bailón por que han sido 5 años de risas , llantos , amor, y enojos, pero siempre una amistad sincera, gracias por tu paciencia , y por apoyarme cuanto ha sido más difícil. Ari Ramírez : amigo gracias por compartir tu experiencia y tus conocimientos, eres un gran médico y estoy sinceramente agradecida.

ÍNDICE

RESÚMEN.....	4-5
AGRADECIMIENTOS	8
INTRODUCCION.....	10-18
OBJETIVOS.....	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
RESULTADOS.....	23-32
DISCUSIÓN	33-35
CONCLUSIONES.....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38-41

INTRODUCCIÓN

La urticaria crónica espontánea es una enfermedad prevalente, afecta principalmente a pacientes adultos y suele ser dos veces más frecuente entre las mujeres que entre los varones la cual se ha descrito asociada a diversas enfermedades autoinmunes y a la presencia de auto anticuerpos circulantes. La identificación de factores responsables de la cronicidad del proceso en porcentajes varía de unas series a otras en un 20-50 %. 40 a 45% de los pacientes con urticaria crónica espontánea que tiene en suero factores que degranulan las células cebadas, como el auto anticuerpos. La prueba del suero autólogo es útil para el rastreo *in vivo* de la presencia de auto anticuerpos en el suero de pacientes afectados de urticaria crónica capaces de liberar histamina. Tiene una sensibilidad y especificidad del 80 %. Se basa en poner en contacto proteínas intravasculares de elevado peso molecular al contacto directo con mastocitos extravasculares Los expertos argumentan que una prueba positiva es indicación de pronóstico: los pacientes con urticaria crónica espontánea y prueba de suero autólogo positiva tienen generalmente un curso más agresivo y más prolongado de la enfermedad²

Predomina en mujeres de 40 a 50 años de edad. Afecta 6-7% de los niños preescolares y a 17% de los niños con dermatitis atópica. El 50% de los pacientes padece tanto urticaria como angioedema, El 40% sólo urticaria y 10% sólo angioedema. Tiene diversas clasificaciones la más frecuentemente utilizada es en base al tiempo de evolución, se divide en aguda (menos de 6 semanas) o crónica (más de 6 semanas)³.

Urticaria aguda: episodio definido por su duración (entre varios días y seis semanas). Incidencia: el 20% de la población sufre al menos un episodio de urticaria a lo largo de la vida⁴.

Urticaria crónica: episodios recurrentes de lesiones de menos de 24 horas de duración, por un periodo de al menos seis semanas, en que los episodios ocurren diariamente o están presentes más de dos veces por semana. La incidencia de urticaria crónica idiopática se estima en un 0,6% de la población⁴.

La urticaria aguda afecta a 4.5-15% de los niños que un muy bajo porcentaje (<1%) puede evolucionar a urticaria crónica espontánea⁵.

La urticaria espontánea aguda generalmente se manifiesta como un solo episodio aislado sin progresar hacia urticaria crónica, aunque una tercera parte de los pacientes puede padecer un segundo brote. En adultos la progresión hacia urticaria crónica es más frecuente en pacientes cuya urticaria fue desencadenada por ingestión de Aines y en los que se documentó la existencia de IgE contra alimentos⁶.

Cuando la urticaria o angioedema se presenta en relación con ciertos periodos estacionales debe considerarse que la etiología está en función del alérgeno prevalente en aquellos momentos y su mecanismo de acción puede ser tanto por vía inhalatoria, como por ingestión o incluso por contacto. Algunos individuos con alergia al látex presentan reacciones de hipersensibilidad tras ingerir plátano, aguacate, castaña o kiwi. Diversas teorías se han sugerido para explicar la existencia de esta doble sensibilización látex-fruta⁶.

Los cambios histológicos y el sitio de aparición de las lesiones, así como la ausencia de necrosis en el infiltrado inflamatorio, pueden ayudar a entender las diferentes manifestaciones que ocurren en la urticaria y el diagnóstico diferencial con otras enfermedades⁷.

Entre los múltiples desencadenantes que se describen, frecuentemente se implican las reacciones a alimentos, los cambios emocionales, los trastornos hormonales y los procesos auto inmunitario, en especial en los casos de urticaria crónica. A pesar de que el mecanismo inmunológico mediado por IgE es el más frecuente y el más fácil de relacionar con la activación de las células cebadas, existen otros mecanismos y otros anticuerpos capaces de lograr estos mismos ⁸.

Los pseudoalergenos son sustancias contenidas en los alimentos, que pueden causar reacciones de hipersensibilidad similares a las ocasionadas por los alérgenos, pero a través de un mecanismo no mediado por IgE. Los mecanismos para activar a las células cebadas son muy variados porque la lista de pseudoalergenos incluye aditivos, colorantes, sustancias vasoactivas (histamina, tiramina), fenoles y compuestos aromáticos. La eliminación de estos pseudoalergenos en la dieta puede ayudar a disminuir los síntomas incluso en 30% de pacientes con urticaria crónica espontánea, pero esta dieta debe recomendarse como alternativa sólo a pacientes que hayan sido resistentes al tratamiento y no como primera opción de tratamiento en cualquier paciente ⁹.

Los estímulos físicos son causa frecuente de urticaria; con frecuencia un mínimo trauma es capaz de provocar urticaria a los cual se conoce como dermatografismo, entre otros estímulos físicos se encuentra el frío, presión, ejercicio ¹⁰.

Urticarias físicas Son aquellas urticarias que se producen tras la aplicación de distintos estímulos físicos por lo que habitualmente, la reacción se limita a la zona expuesta al estímulo y suelen desaparecer espontáneamente en menos de 2 horas tras cesar el estímulo. Pueden representar desde el 15% al 30% de las urticarias crónicas ¹¹.

Dermatografismo Significa escritura en la piel, y es una reacción haborosa transitoria que aparece tras 5-12 minutos de la aplicación de una leve presión o fuerza sobre la piel. Es la causa más frecuente de urticaria crónica en niños y suele durar de 2 a 5 años. Se caracteriza por prurito cutáneo precediendo a la lesión, que aumenta tras el rascado, por baño con agua caliente, ejercicio, emociones, zonas de roce y presión (toallas, etiquetas de ropa, etc.) No se asocia a síntomas sistémicos ¹³. En la mastocitosis sistémica y la urticaria pigmentosa, este dermatografismo puede ser muy intenso. Podemos realizar el diagnóstico fácilmente mediante la presión y roce de la piel de la espalda con un objeto romo, que inducirá la formación de un habón ¹⁴.

Urticaria por presión Se desencadena por la aplicación de presión sobre cualquier zona del cuerpo, aparece hasta 6 horas después del estímulo. Es una forma de urticaria poco frecuente, aunque en las formas crónicas puede suponer hasta el 27% de las mismas en población adulta, menos frecuente en niños. En ocasiones, la intensidad del cuadro y el hecho de que las lesiones aparezcan horas después y se mantengan durante días dificultan que el paciente realice la asociación entre la presión y la aparición de la urticaria, obstaculizando su diagnóstico ¹⁴.

Urticaria por frío Se desencadena por contacto con frío: agua, aire, bebidas, alimentos y objetos fríos. Aparecen habones en las zonas expuestas 2-5 minutos después del inicio del estímulo, sabiendo que cuanto más pequeño es el periodo entre éste y la aparición de la lesión, mayor es el riesgo de síntomas sistémicos graves (8). Más de la mitad de los pacientes tienen manifestaciones sistémicas, en niños el 30% y en adolescentes hasta el 50% padecerán anafilaxia (9), principalmente cuando se producen exposiciones de todo el organismo. Se diagnostica por el test del cubito de hielo, aunque su negatividad no lo excluye ¹⁵.

Urticaria solar Muy poco frecuente en edad pediátrica y adolescentes, consiste en la aparición de urticaria a los pocos minutos de la exposición a luz solar. Suele respetar las zonas habitualmente expuestas al sol, ya que la exposición repetida induce tolerancia. Si se exponen grandes áreas

corporales, se pueden desencadenar síntomas sistémicos. Las lesiones desaparecen a los pocos minutos y nunca sobrepasan las 24 horas. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con otras fotodermatosis, especialmente la erupción polimorfa solar, en la que las lesiones aparecen con un mayor tiempo de latencia hasta 6 horas tras la exposición y persisten hasta 6 días ¹⁵.

Urticaria por vibración y por calor, desencadenadas por estímulo vibratorio o por calor, son las urticarias físicas más infrecuentes y es excepcional que no estén asociadas a otros tipos de urticaria ¹⁶.

Urticaria colinérgica Es una de las urticarias más frecuentes afectando, predominantemente, a población masculina. Existe controversia sobre si es una urticaria física propiamente dicha o no; aunque, clásicamente, se la ha considerado una urticaria física, el último documento de consenso de la EAACI la clasifica fuera de este grupo. El estímulo que la desencadena es el aumento de la temperatura corporal, bien por ejercicio físico, exposición a un ambiente caluroso o, incluso, el estrés con sudoración. Las lesiones características son pequeñas, de 1 a 3 mm de diámetro, rodeadas de un halo eritematoso, que aparecen a los pocos minutos y desaparecen entre 4 y 30 horas después del cese del estímulo. De manera característica, el enfriamiento del paciente hace que las lesiones remitan rápidamente. Se postula que es debido a una reacción controlada a través de las fibras colinérgicas y puede acompañarse de lagrimeo, salivación, diarrea e hipotensión ¹⁷.

El reconocimiento de los factores que desencadenen la urticaria ayuda a evitar estos activadores y a mejorar la condición del paciente. La aparición de ronchas o angioedema sin un factor desencadenante externo evidente se denomina urticaria espontánea, y puede deberse a un mecanismo autoinmunitario incluso en 40% de los pacientes ¹⁸.

Pueden coexistir dos o más subtipos diferentes de urticaria en forma aislada y en ocasiones deben existir dos factores desencadenantes simultáneamente para desencadenar la urticaria (ejemplo: ejercicio + calor) ¹⁸.

FISIOPATOLOGIA

La urticaria y el angioedema son consecuencia de la liberación de mediadores preformados por parte de mastocitos y basófilos, siendo la histamina el más importante y sería el responsable de la expresión cutánea. Otros factores también son liberados a partir de los mastocitos, por ejemplo el Factor Activador de Plaquetas (PAF); su acción directa sobre las plaquetas hace que éstas liberen serotonina que podría ser uno de los responsables de la urticaria crónica. Otro mediador liberado de los mastocitos sería el Factor Quimiotáctico de los Eosinófilos el cual sería el responsable de la migración de estas células hacia el foco inflamatorio ¹⁹.

Los mediadores secundarios son de aparición más tardía y su acción se prolonga en el tiempo, son metabolitos del ácido araquidónico, leucotrienos C y D. La activación del complemento da lugar a la producción de anafilatoxinas (C3a, C4a, C5a) y su acción directa sobre la superficie celular es capaz de liberar histamina. El factor C5a es el más activo sobre la permeabilidad vascular, y dado que su inhibición por parte del factor inhibidor de anafilatoxinas se produce más tardíamente, le hace actuar no sólo como favorecedor de la permeabilidad sino que también como factor quimiotáctico ¹⁹.

Los mastocitos que se encuentran en la piel y en la submucosa intestinal contienen proteasas del tipo tripsina y quimasa, mientras los situados en la mucosa intestinal, la pared alveolar y la mucosa nasal solo contienen tripsina. A pesar de esta diferencia, ambos tipos de mastocitos expresan

afinidad por los FcεRI (receptores para IgE de alta afinidad), con la capacidad de participar en reacciones alérgicas dependientes de IgE²⁰.

Los mastocitos en su interior poseen gránulos que contienen mediadores vasoactivos, los que tienen como órgano blanco los vasos sanguíneos, en especial, sus paredes; estos gránulos deben ser liberados para que las sustancias activas puedan actuar. La liberación de los gránulos se produce cuando la IgE se une con el FcεRI sobre la superficie del mastocito y forman un complejo que desencadena la degranulación. Además de este mecanismo de degranulación, existe una variedad de estímulos inmunológicos y no inmunológicos que la producen. Entre los inmunológicos están la unión con el receptor FcεRI de IgE por alérgenos, de anticuerpos anti-FcεRI y de anti-IgE, y entre los no inmunológicos, los opioides, la anafilotoxina C5a, el factor de células madre y el neuropéptido sustancia P. Todos estos estímulos inician pasos dependientes de energía y calcio que conducen al cúmulo de los gránulos para fusionarse con la membrana celular del mastocito y, posteriormente, externalizar ese contenido que incluye mediadores preformados y nuevos²⁰.

La estimulación del FcεRI conduce a la síntesis y secreción de mediadores proinflamatorios. El mediador más importante es la histamina, otros son el FNT-α, las interleucinas (IL) 3, 4, 5, 6, 8 y 13, el factor de estimulación de las colonias macrófagocitocitaria (GM-CSF). Los nuevos mediadores sintetizados, que incluye a la prostaglandina PGD₂ y los leucotrienos (LT) C₄, D₄ y E₄ (sustancias de liberación lenta de la anafilaxis), se generan a partir del ácido araquidónico, derivado de los fosfolípidos de la membrana celular²¹.

La urticaria es el resultado de la liberación de histamina, bradicinina, leucotrieno 4, prostaglandina D₂ y otras sustancias vasoactivas derivadas de los mastocitos y basófilos de la dermis. Estas sustancias originan extravasación del fluido plasmático hacia la dermis, lo que genera un edema que suele ser transitorio, y que constituye la lesión tipo roncha de la urticaria. El intenso prurito de la urticaria también es producido por la liberación de la histamina hacia la dermis. La histamina se une a dos receptores situados sobre la membrana del mastocito, denominados receptores H₁ y H₂, que están presentes sobre muchos tipos de células. La activación por la histamina del receptor H₁ sobre el músculo liso y el endotelio del vaso sanguíneo produce un aumento de la permeabilidad capilar, mientras que la activación del receptor H₂ conduce a la vasodilatación arteriolar y venular²².

Reacción de hipersensibilidad tipo I, mediada por anticuerpo IgE y antígeno que forman un complejo que se une al receptor Fc en la superficie del mastocito y de los basófilos, lo que origina la degranulación de estas células, con liberación de histamina²³.

Reacción de hipersensibilidad de tipo II, mediada por células T citotóxicas, que causa depósito de inmunoglobulinas, complemento y fibrina alrededor de los vasos sanguíneos, lo que conduce a una urticaria vasculítica²³.

Reacción de hipersensibilidad tipo III, caracterizada por complejos inmunes que se las asocia con enfermedades autoinmunes que causan urticaria²³.

El cuadro clínico se caracteriza por la aparición súbita de ronchas o habones evanescentes, o de angioedema es el primer paso para hacer el diagnóstico de urticaria. El tiempo de evolución determina la clasificación²⁴.

La historia clínica detallada para hacer el diagnóstico de urticaria aguda con o sin angioedema es esencial. Se recomienda documentar la frecuencia, las circunstancias del inicio, los detonantes, el

sitio y duración de las lesiones, el patrón de recurrencia y la duración de los eventos, especificando si existe dolor, prurito ²⁴.

La evaluación del paciente con urticaria crónica se lleva a cabo en varios pasos, todos guiados por la historia clínica y la exploración física. En primer lugar el médico debe descartar padecimientos afines, como vasculitis urticarial, enfermedades autoinflamatorias y angioedema hereditario. Aunque estas entidades también se manifiestan con las mismas lesiones dérmicas (ronchas, angioedema o ambos) su fisiopatogenia es otra y el mediador químico involucrado no es histamina sino interleucina 1 o bradicinina, respectivamente. Consecuentemente no responden a antihistamínicos. Una vez que se concluye que verdaderamente se trata de urticaria, se procede a clasificar la urticaria (aguda-crónica, y espontánea-inducible y sus subtipos) ²⁵.

Buscar posibles causas o factores desencadenantes. Sin embargo, la urticaria crónica difiere de la urticaria aguda porque en la gran mayoría de los pacientes con urticaria crónica espontánea se trata de una urticaria de causa desconocida (50%) u autoinmunitaria (40%). Así que de acuerdo a la historia clínica se decidirá la necesidad de estudios de extensión. En pacientes con síntomas graves, poco controlables con antihistamínicos o con síntomas durante más de seis meses el médico puede optar por hacer múltiples estudios de extensión, aún en ausencia de síntomas específicos ²⁶.

En pacientes con urticaria crónica espontánea, finalmente se evaluará la gravedad de los síntomas y la afectación de la calidad de vida con los instrumentos específicos desarrollados para ello. Se recomienda tomar limitados estudios de laboratorio de escrutinio, para hacer el diagnóstico diferencial con enfermedades autoinflamatorias: biometría hemática completa, velocidad de sedimentación de eritrocitos y proteína C reactiva ²⁶.

En pacientes con urticaria crónica espontánea se recomienda usar la traducción validada al español de UAS7 y AAS (por sus siglas en inglés de Urticaria Activity Score y Angioedema Activity Score) para medir la actividad y gravedad de la enfermedad ²⁷.

El UAS es la escala más empleada tanto en clínica diaria como en la investigación. Cuantifica el número de ronchas diario que tiene cada paciente y su nivel subjetivo de picor, ambas magnitudes de 0 a 3. Se puede medir un solo día (UAS24h) o cada día de la semana (UAS7D). Es una escala rápida y muy fácil de emplear, pero a diferencia del Urticaria Control Test no recoge información sobre el grado de control subjetivo de la enfermedad. Esta herramienta fue diseñada para la valoración de los pacientes con urticaria crónica espontánea y resulta de difícil aplicación en los pacientes con urticarias crónicas inducibles y en aquellos que sufren angioedema ²⁷.

El Angioedema Activity Score es una escala similar al UAS, pero que se emplea en aquellos pacientes que solo presentan angioedema ²⁷.

El Urticaria Control Test sería superior al UAS en que se puede emplear en todo tipo de UC, tanto las espontáneas como las inducibles o físicas. El UAS solo se puede emplear en las UC espontáneas. Por el contrario, requiere algo más de tiempo que el UAS, aunque es cierto que la versión corta del cuestionario consta solamente de 4 preguntas y la larga de 8. Además requiere la compresión del texto escrito por parte del paciente ²⁸.

El Urticaria Control Test (UCT), con una versión corta y otra larga. La versión corta, o Short Form UCT, corresponde al UCT propiamente dicho, a partir del cual se calcula el UCT Score, un parámetro informativo sobre el grado de control de la urticaria. La versión larga, o Long Form UCT, permite, además, ampliar la información clínica sobre el impacto que la urticaria ocasiona en

distintos ámbitos. El cuestionario se elaboró y validó inicialmente en alemán, procediéndose posteriormente a su adaptación transcultural al inglés americano ²⁸.

La forma corta ocupa una única hoja y consta de 4 preguntas, cada una con 5 opciones de respuesta que se puntúan del 0 al 4, de tal forma que las puntuaciones mínima y máxima del UCT Score son 0 y 16, respectivamente. La puntuación máxima indica un control completo de la enfermedad. El Forma Larga del UCT ocupa también una única hoja y consta de 8 preguntas que disponen de 5 opciones de respuesta cada una.

La calidad de vida es particularmente importante en condiciones alérgicas, especialmente urticaria, que es una enfermedad crónica asociada con baja mortalidad. Sin embargo, la alta prevalencia de urticaria y su considerable impacto en la vida cotidiana de los pacientes afectados hacen que sea una carga. La calidad de vida ya se ha evaluado en el seguimiento clínico de los pacientes con urticaria y se utiliza ampliamente en los ensayos clínicos²⁹.

La QoL se define clásicamente como el "efecto funcional de una afección médica y o su consecuente terapia sobre el paciente, y siempre desde la perspectiva del paciente.

Los cuestionarios de QoL deben cumplir ciertas condiciones de viabilidad: (longitud razonable y amigable con el paciente), Validez (medir lo que se supone que miden y distinguir la gravedad de los síntomas en relación con las puntuaciones), confiabilidad (reproducible y consistente sin contradicciones Respuestas), y sensible al cambio (capaz de detectar cambios en los síntomas después de un tratamiento dado)

El CU-Q2oL, el cual también resulta útil para monitorizar el impacto del tratamiento en estos pacientes, permitiendo detectar de manera fiable los cambios en la gravedad de los síntomas. Incluye 23 preguntas organizadas en 6 dimensiones en función de los temas a tratar .Cada uno de estos ítems se puntuó de 1 a 5 (puntuación 5 = más afectada, puntuación 1 = no afectada). El puntaje más alto posible para una pregunta es de cinco y el más bajo era uno. Se obtiene la puntuación final multiplicando la puntuación de un ítem por su frecuencia. Aunque no se trata de una herramienta difícil de cumplimentar por el paciente, sí que es laboriosa (se ha estimado que se tarda en completarla una media de 5 min), lo que puede dificultar su uso de forma rutinaria en la práctica clínica habitúa

De todos estos instrumentos, el CU-Q2oL es el único que se encuentra adaptado y validado al castellano en el momento actual ³⁰.

La calidad de vida se ha convertido en un tema importante, especialmente para los profesionales de la salud. Definiéndose como calidad de vida la satisfacción individual o la felicidad con la vida en los dominios que el sujeto considera importante.

La expresión "calidad de Vida " se desarrolló para referirse al impacto de la enfermedad y la terapia en la vida del paciente, según su percepción. Por lo tanto, es una evaluación subjetiva del paciente con respecto al impacto de la urticaria en su calidad de vida.

La urticaria crónica interfiere con el bienestar subjetivo y la vida cotidiana; el estado de salud de algunos pacientes es comparable al de pacientes con cardiopatía coronaria, o con asma grave, causando alteraciones en su vida diaria, comprometiendo el desempeño en el trabajo, impactando negativamente en las actividades de ocio.

El prurito causa malestar variable, y depende de su número y ubicación, pueden perjudicar la apariencia física y la vida social. Los trastornos del sueño tales como insomnio, fatiga y somnolencia, ya sea causado por el prurito o por efectos secundarios del tratamiento

Los pacientes se quejan de síndromes de dolor recurrentes, cefaleas y fibromialgia, y se han asociado a síndromes psiquiátricos, como la depresión, la histeria.

El grado de afectación de la calidad de vida varía de acuerdo a la etiología y gravedad de la urticaria crónica. Cuando la UC está asociada a presión retardada, afecta la calidad de vida aún más.

El CU-Q2 OL, originalmente Escrito en italiano, ya fue validado con éxito en español, Alemán, polaco, turco, portugués brasileño, coreano, griego y Persa³¹.

La urticaria es un padecimiento en el que sin importar la causa el común denominador es la liberación de histamina. Por lo tanto los antihistamínicos son el pilar terapéutico en este padecimiento.

Hasta el 40% de los pacientes con urticaria crónica no logran el control total de sus síntomas con antihistamínicos a dosis habituales. Por ello, aparte de los antihistamínicos, medicamentos con actividades inmunosupresoras, antiinflamatorias, inmunomoduladoras u otras actividades farmacológicas pueden estar indicados para el tratamiento de la urticaria crónica. Así, los medicamentos para el tratamiento de la urticaria se pueden agrupar de la siguiente manera³²:

- Antihistamínicos
- Corticoesteroides sistémicos
- Antileucotrienos
- Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus)
- Otros medicamentos inmunosupresores sistémicos: micofenolato, hidroxicloroquina, dapsona, sulfasalazina, MTX, colchicina
- Omalizumab y otros biológicos

ANTIISTAMINICOS

El receptor H1 está implicado en el prurito, eritema, edema y el proceso inflamatorio en urticaria. La histamina estabiliza el receptor en su estado activo y los antihistamínicos estabilizan el receptor en su estado no activo. Por esto se llaman agonistas inversos, porque reducen el número de receptores en estado activo³³.

Los antihistamínicos H1 de segunda generación se consideran los medicamentos de primera elección para el tratamiento de la urticaria (bilastina, cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, mizolastina y rupatadina).

Los antihistamínicos H1 orales logran controlar a la mayor parte de los pacientes con urticaria aguda. Sin embargo, hay reportes de que incluso 40% de los pacientes con urticaria crónica no logran el control total de los síntomas con este tratamiento³⁴.

GLUCOCORTICOIDES

Son sustancias antiinflamatorias y antialérgicas derivadas del cortisol. Su administración terapéutica posee varios mecanismos de acción. Al unirse a su receptor en el citosol de las células reduce la actividad del NFκB (factor kappa B), una proteína intracelular proinflamatoria. Sin embargo, los corticoesteroides generan su principal acción al unirse con el GRE (glucocorticoid response element), un grupo de receptores ubicados en el ADN. Los GREs negativos causan la inhibición conocida como la transrepresión y los positivos la activación de la expresión de los genes codificados corriente abajo. Como este efecto genómico se da modificando la transcripción en el ADN, su efecto es muy amplio. Así reduce la producción de múltiples citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL) 1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), interferón gamma (IFN-γ) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), etc.

OMALIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de 149 KDa obtenido mediante la tecnología de ADN recombinante. Es un anticuerpo de tipo IgG1 compuesto por una fracción murina del 5% y una fracción humana del 95%. La fracción murina es la activa y está minimizada para evitar respuestas de anafilaxia. El anticuerpo se une al dominio C3 de la IgE humana, muy cercano al sitio de unión a los receptores de IgE de alta y baja afinidad (FcRI y FcRII, respectivamente). Puede unirse a la IgE que está libre en suero o en el intersticio, pero no a las moléculas de IgE unidas a la superficie de la célula, ya que en este caso el sitio de unión a omalizumab está ocupado por el receptor³⁶. Omalizumab presenta 2 mecanismos de acción fundamentales:

Reducción de la IgE libre en plasma: omalizumab se une a la molécula de IgE en la misma región que a su receptor en las células diana (basófilos y mastocitos), independientemente de su especificidad. Forma complejos pequeños: trímeros o hexámeros de menos de 1000 KDa, biológicamente inertes (no activan el complemento), que son lentamente eliminados por el sistema reticuloendotelial. De este modo, en el caso de los receptores de alta afinidad presentes en basófilos y mastocitos, bloquea la unión IgE- FcRI e impide la activación celular y la liberación de sustancias vasoactivas como la histamina y otros mediadores inflamatorios como leucotrienos, triptasa, quimasa, prostaglandina D2 y citocinas³⁷. Estas sustancias son las responsables de las manifestaciones clínicas características de las reacciones de hiperreactividad nasal, conjuntival, bronquial y cutánea. - Disminución indirecta del número de receptores FcRI en las células diana: se considera que este efecto es secundario a la eliminación de la IgE sérica. En estudios previos se ha observado una fuerte correlación entre la concentración sérica total de IgE y la cantidad de FcRI de basófilos de sangre periférica, puesto que la expresión del receptor se reduce considerablemente cuando estas células se cultivan en ausencia de IgE. Lo mismo ocurre en las células maduras de la médula ósea que están expuestas a una cantidad muy baja de IgE, las cuales tendrán una expresión muy reducida del FcRI. Un estudio farmacocinético demostró una media de disminución de la expresión de receptores del 73% con un máximo de inhibición a los 14 días de tratamiento con omalizumab. La reducción en el número de receptores de alta afinidad podría explicar la eficacia del omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica autoinmune con anticuerpos contra dicho receptor, ya que disminuiría su diana.

Sin embargo, existen datos clínicos y de laboratorio que sugieren que el mecanismo del omalizumab es multifactorial y que además podría actuar sobre otras dianas celulares en el sistema inmunitario aún no bien estudiadas. Así, Sánchez Machín et al. Observaron un aumento de actividad de los linfocitos T CD4+ en el suero de un paciente con urticaria crónica no autoinmune que respondió rápidamente a omalizumab 300 mg cada 2 semanas³⁸. Lemoli et al. Encontraron una reducción de la activación de los linfocitos B, disminución de TNF-α y de IL4 y aumento de la

síntesis de IFN-gamma en el suero de otro paciente con urticaria crónica idiopática tratado con omalizumab³⁹.

Se han realizado otros estudios para demostrar su eficacia en urticaria autoinmune, en el estudio X-QUISITE, reporta eficacia con la aplicación de 150 o 300 mg de omalizumab en un periodo de 12 semanas.

En marzo 2014 la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos aprobó la administración de omalizumab en pacientes mayores de 12 años con urticaria crónica que no se controlan con dosis habituales de antihistamínicos H1. En este momento la dosis recomendada de omalizumab en pacientes con urticaria crónica es de 300 mg cada 4 semanas.

Los mecanismos de acción aún no son totalmente claros, porque es efectivo en diferentes tipos de urticaria, incluso las de tipo inducible, en las que se pensaba que el mecanismo de degranulación de las células cebadas no era mediado por IgE. Así parece que el mecanismo de acción del omalizumab en urticaria es multifactorial; con aumento de la actividad de los linfocitos T CD4+, reducción de la activación de los linfocitos B, disminución de TNF-a y de IL-4 y aumento de la síntesis de IFN-g⁴⁰

JUSTIFICACIÓN.

La UC en la población general tiene una incidencia estimada del 15 al 25%(2), suele ser dos veces más frecuente en mujeres que en los varones, está asociada a diversas enfermedades autoinmunes y a la presencia de auto anticuerpos circulantes. Es una de las enfermedades dermatológicas más prevalentes, se estima que el coste directo sanitario anual oscila entre 1700 – 15 000 USD por paciente. Se ha observado que los pacientes más graves generan costes superiores a los de los pacientes con UCE moderada o leve, sobre todo a causa de una mayor frecuencia de visitas médicas, servicios de urgencias y hospitalizaciones y pérdida de productividad pero no a causa de la medicación. Del 12-14% de los pacientes con UC tienen en la circulación auto anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina o antiperoxidasa), tal cifra es significativamente mayor que la incidencia en la población normal de 3-6%. De estos pacientes, aproximadamente el 5-34% son clínica y bioquímicamente eutiroideos del 5-10% tienen la enfermedad clínicamente aparente. Los pacientes con urticaria crónica son un desafío para el médico. El diagnóstico de urticaria autoinmune es difícil, sin embargo, la prueba de suero autólogo (PSA), permite detectar autoanticuerpos circulantes funcionales contra el receptor de alta afinidad para la IgE FcεRI, o IgE que son capaces de activar mastocitos capaces de liberar histamina la cual tiene una sensibilidad y especificidad del 80 %. En el servicio de alergia e Inmunología Clínica, del hospital Adolfo López mateos del ISSSTE, un promedio aproximado del 17.7% de los paciente en la consulta externa son atendidos por urticaria crónica espontanea en sus diferentes grados de severidad con repercusiones importantes en las actividades escolares y laborales, así como el consumo de los recursos económicos del hospital para el uso continuo de antihistamínicos o más medicamentos⁴¹. Omalizumab ha sido descrito como una opción de tratamiento en urticaria crónica espontanea refractaria a tratamiento convencional, puede disminuir el uso de antihistamínicos y mejora significativamente la calidad de vida en los pacientes. Sin embargo, una las principales justificaciones de éste trabajo de tesis, es qué en la actualidad, no hay trabajos ni publicaciones que expliquen el comportamiento de la urticaria crónica al suspender el Omalizumab, así como tampoco, se sabe las modificaciones que puede ocasionar en la respuesta de pruebas de suero autólogo, el grado de control de la urticaria, y las repercusiones que puede originar en el control de calidad de vida de estos pacientes

PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

Si la prueba de suero autólogo es un elemento práctico que indica la presencia de anticuerpos anti IgG contra IgE o sus receptores, y por tanto un valor pronostico en la severidad y refractariedad al tratamiento convencional en la urticaria crónica espontanea; entonces, también puede ser un marcador de respuesta terapéutica al tratamiento anti IgE; así mismo, puede equipararse con los parámetros de control de la urticaria crónica (UCT) así como la calidad de vida en el paciente con urticaria crónica espontánea.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si la prueba de suero autólogo puede ser un marcador de repuesta al retiro de Omalizumab en pacientes con urticaria crónica espontanea refractaria a tratamiento del servicio de Alergia e Inmunología Clínica del HRLALM., a su vez, establecer la correlación con el grado de control de la enfermedad y la calidad de vida de éstos pacientes.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Evaluar la relación entre las pruebas de suero autólogo, el grado de control de la enfermedad mediante el UCT y el registro de control de calidad de vida en pacientes con urticaria crónica espontanea que se les suspendió durante 1 año tratamiento con omalizumab

Establecer si el retiro del omalizumab pudiera generar repercusiones indirectas con la producción de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, proteína C reactiva, velocidad de Sedimentación Globular

Se tuvieron que tener en cuenta las siguientes definiciones para el trabajo:

PRUEBA DE SUERO AUTOLOGO: Consiste en la inyección intradérmica en la región volar del antebrazo de 0.05ml del suero del propio paciente, recogido durante la actividad de la enfermedad de pacientes con Urticaria Crónica en la piel clínicamente normal. Luego de 30 minutos se realiza la lectura de la prueba observando la formación de la pápula o habón y eritema

REACTANTES DE FASE AGUDA: PROTEINA C REACTIVA Es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). El rol fisiológico de esta proteína consiste en unirse a la fosfocolina expresada en la superficie de las células moribundas o muertas, y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento, por la vía del complejo C1Q. La concentración sérica normal en los adultos sanos, usualmente es inferior a 10

ANTICUERPOS ANTIPEROXIDASA son los más específicos de patología tiroidea; la peroxidasa tiroidea (TPO) es una proteína que se encuentra localizada en la membrana apical del tirocito y es la encargada de la oxidación del yodo tiroideo y favorece la iodinación de los residuos de tirocito de la tiroglobulina y es el principal antígeno microsomal tiroideo

CUESTIONARIO CU-Q2 OL: un instrumento específico validado en español para evaluar la calidad de vida en urticaria crónica. Incluye 23 preguntas organizadas en 6 dimensiones en función de los temas a tratar. Cada uno de estos ítems se puntuó de 1 a 5 (puntuación 5 = más afectada, puntuación 1 = no

afectada). El puntaje más alto posible para una pregunta es de cinco y el más bajo era uno. Se obtiene la puntuación final multiplicando la puntuación de un ítem por su frecuencia

Cuestionario UCT : ocupa una única hoja y consta de 4 preguntas, cada una con 5 opciones de respuesta que se puntúan del 0 al 4, de tal forma que las puntuaciones mínima y máxima del UCT Score son 0 y 16, respectivamente. La puntuación máxima indica un control completo de la enfermedad.

Criterios de Inclusión

Pacientes mayores de 12 años, con diagnóstico de urticaria crónica espontánea o inducible, incluidos en el protocolo de estudio 230-2014, con prueba de suero autólogo positiva y que recibieron tratamiento con anti IgE, en el que posteriormente fue suspendido y que mantuvieron apego al tratamiento con al menos de dos consultas en el último año en el servicio de Alergia e Inmunología en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos

Pacientes que acepten ser incluidos en el estudio

Pacientes que firmen el consentimiento informado para la realización de prueba de suero autólogo

Criterios de Exclusión

Menores de 12 años

Pacientes que actualmente se encuentren en tratamiento con anti IgE

Pacientes que no acepten participar en el estudio

Pacientes que no utilicen el tratamiento prescrito por el servicio de Alergia

Pacientes que no acudan a sus consultas médicas

Pacientes embarazadas

Pacientes con urticaria aguda

Criterios de eliminación

Pacientes que hayan abandonado el tratamiento

Pacientes que hayan fallecido

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, ambispectivo en donde se revisaron los expedientes del de pacientes con diagnóstico de urticaria crónica espontánea e inducible inicialmente evaluados en el trabajo de investigación con número de Registro 230.2014 por la jefatura de Investigación del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, se incluyeron a pacientes con prueba de suero autólogo positiva a los cuales se recibieron tratamiento con Omalizumab, fueron evaluados con el cuestionario de control de la urticaria (UCT), y contaron con el test de calidad de vida durante el tratamiento; los pacientes fueron retirados del tratamiento anti IgE, debido a que solo fue autorizado para la realización del trabajo 230-2014, cumpliendo 14 meses sin el tratamiento. Los paciente que reunieron los criterios de inclusión, se les invitó a participar en el estudio bajo firma de consentimiento informado, se les suspendió tratamiento antihistamínico por 5 días, se dio cita para realización de prueba de suero autólogo, durante la actividad de la enfermedad se tomó 5 ml de sangre venosa se colocó en tubos estériles sin anticoagulante y se dejó reposar por 15 min a temperatura ambiente. Se separó el suero por centrifugación a 2,000 rpm durante 15 min. Se aplicó una inyección intradérmica de suero (0.05 ml) con una jeringa de insulina de 1 ml y aguja de 27G de calibre en el antebrazo y de forma similar 0.05 ml de solución salina 0.9% (control), además 0.05 ml de la histamina (10 mg/ml). El resultado se valoró después de 30 minutos y se consideró positivo cuando la pápula fue mayor de un diámetro de 1.5 mm mayor que el control negativo. El área de la pápula se calculó a partir de la medición de dos diámetros perpendiculares (D1 y D2) de acuerdo a la fórmula $((D1 + D2)/2)$. Así mismo, se obtuvieron muestras para determinación de PCR, VSG se solicitaron anticuerpos antitiroideos y perfil tiroideo. En su siguiente cita se les aplicó el cuestionario CU-Q2oL el cuestionario UCT, se realizó una comparación con el control de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento anti IgE, los datos se recolectaron en una planilla de formato confeccionada en Excel con tal fin. Se realizó primero la estadística descriptiva de la muestra. Presento frecuencias y porcentajes para las variables nominales, así como medias o medianas con sus medidas de dispersión para las variables numéricas según corresponda de acuerdo a su distribución. Los datos se analizaron mediante el paquete estadístico STATA 12.0.

RESULTADOS

De los 76 pacientes que participaron en el estudio con número de registro 230-2018 por la jefatura de Investigación y CCAPADESI de éste Hospital, se integraron 16 pacientes con prueba de suero autólogo positiva de los cuales 10 pacientes fueron capturados y se le invito a participar en el estudio bajo consentimiento escrito informado y aceptación de la misma, se excluyeron 6 pacientes fueron excluidos (por abandono al tratamiento, seguimiento o la negación para participar en el trabajo de tesis)

Posteriormente se presenta la estadística analítica (inferencial), dividiendo a la muestra en dos grupos de sujetos de acuerdo al resultado de la prueba de suero autólogo (positiva o negativa) para realizar la comparación entre grupos de las variables independientes en estudio (calidad de vida, PCR, anticuerpos anti TPO, etc.). Esta comparación se realizó mediante estadística no paramétrica dado el tamaño de la muestra (n=10).

Tabla 1: Descripción general de la muestra.

Variable nominal (n=10)	Frecuencia	%
Genero		
Masculino	2	20
Femenino	8	80
Prueba de suero autólogo		
Positiva	7	70
Negativa	3	30
Hipotiroidismo	7	70
Control de la enfermedad UTC		
Parcial	8	80
Completo	2	20
Variable cuantitativa (n=10)		
	Media	DE
*Edad	53	43 - 56
Anticuerpos anti TPO	45.7	+/- 30.3
*PCR	.32	.31-.35
VSG	18.9	+/-12.1

TSH	3.18	+/- .77
Calidad de vida (Cu-q2lo)	64.6	+/- 21.7

* Estas variables tienen distribución no paramétrica por lo que se describen con mediana y p 25-25.

Se estudiaron 10 individuos (n=10), de los cuales 80% fueron mujeres y 20% hombres. La mayor parte de ellos (70%) presentó positiva la prueba de suero autólogo. 70% de los sujetos padecía hipotiroidismo. Solo 20% tenía un control completo de la urticaria crónica. La mediana de edad fue de 53 años, la mitad de los sujetos se encontraba entre los 43 y los 56 años de edad. El promedio en el nivel sérico de anticuerpos anti TPO fue de 45.7, el promedio de VSG fue de 18.9 y el de TSH fue de 3.18. El valor mediano de PCR fue de .32. El puntaje promedio en el cuestionario de calidad de vida fue de 64.6.

Tabla 2: Comparación del UCT y la calidad de Vida en pacientes con urticaria crónica en a 15 meses sin tratamiento vs durante el tratamiento

Sujeto	UCT con tto anti IgE	UCT a 15 meses sin anti IgE	p	Calidad de vida con tto anti IgE	Calidad de vida 15 meses sin tto	p
1	10	4	0.007	80	50	0.007
2	14	8		90	60	
3	12	6		95	70	
4	13	12		87	70	
5	13	2		90	40	
6	14	14		100	100	
7	15	15		100	100	
8	12	8		94	60	
9	13	8		95	60	
10	12	2		100	36	

Comparación no paramétrica de las medianas en 2 grupo pareados mediante prueba de Wilcoxon.

Se puede observar que tanto el UCT como la Calidad de Vida empeoran durante la suspensión del tratamiento. Mediante la prueba de Wilcoxon se evidencia diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) entre los puntajes durante y con la suspensión del tratamiento.

Tabla33: Comparación del resultado de prueba de suero autólogo durante tto anti IgE y a 15 meses sin tto

PSA con tto /PSA sin tto	-	+
-	0	3
+	0	7

Diferencia en la frecuencia mediante prueba χ^2 de Mc Nemar

Figura 1: Grafico circular de la variable género

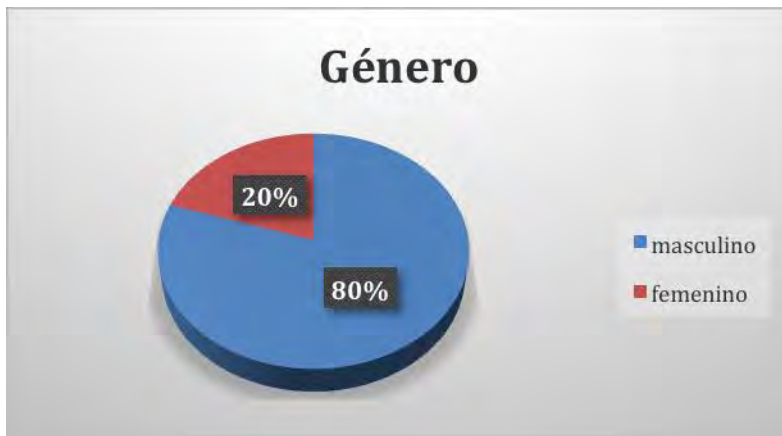


Figura 2: Gráfica circular. Prueba de suero autólogo



Figura 3: Gráfico circular. Control de la urticaria de acuerdo al UTC a 15 meses sin tratamiento



Figura 4: Gráfico de caja variable Edad. Mediana 53, percentil 25 – 75 (43-56)

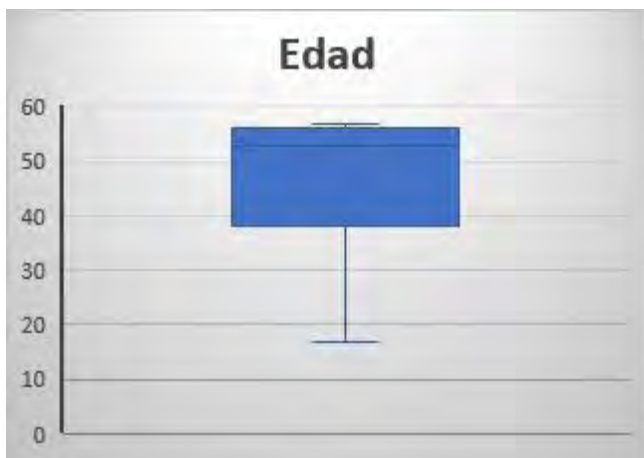


Figura 5: Histograma de la variable anticuerpos anti-TPO

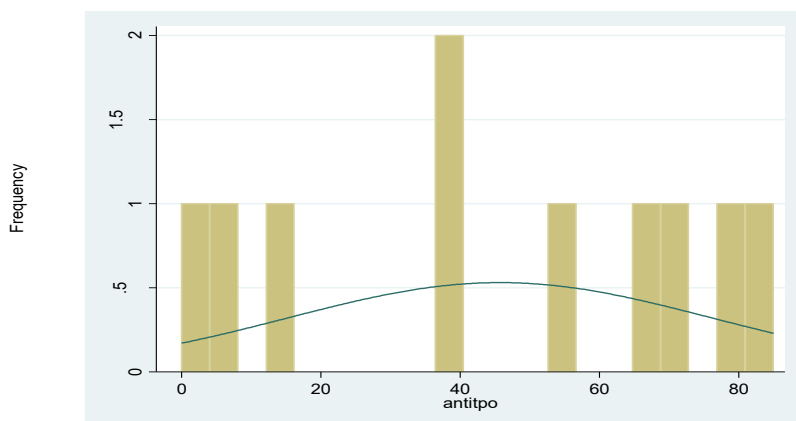


Figura 6: Gráfico de cajas de la variable PCR. Mediana .32, percentil 25-75 (.31-.35)

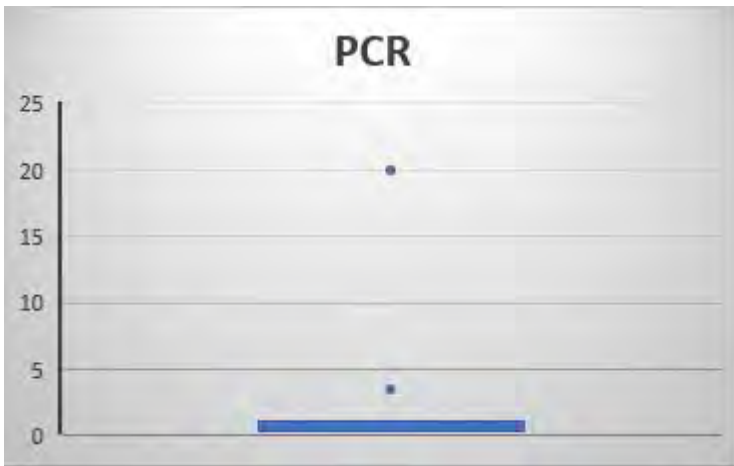


Figura 7: Histograma de la variable VSG

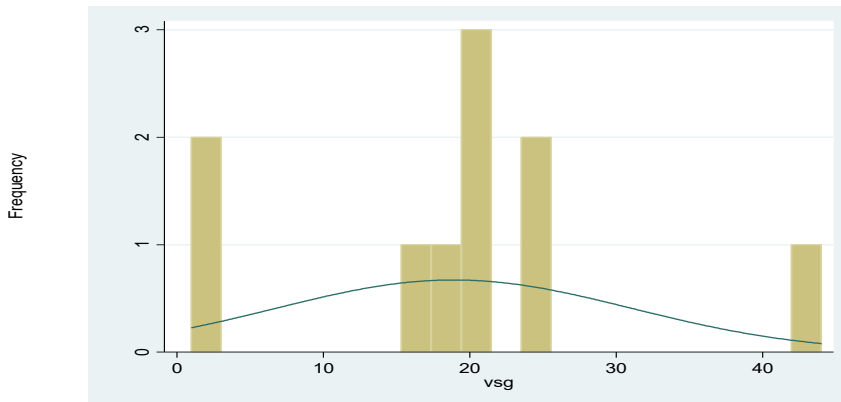


Figura 8: Histograma de la variable TSH

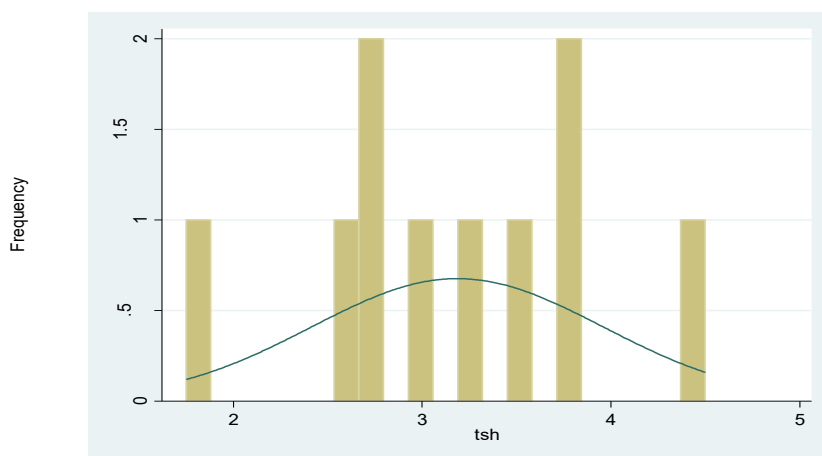
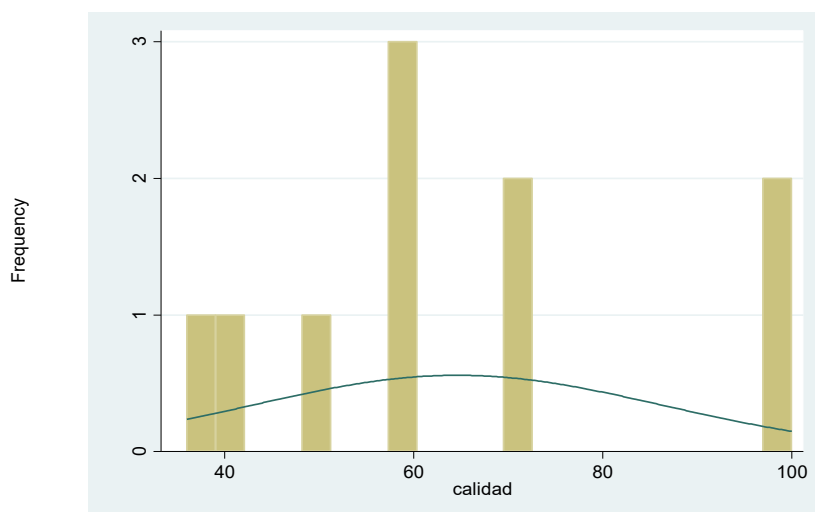


Figura 9: Histograma de la variable calidad de vida (cu-q2lo)



ESTADISTICA ANALITICA

Tabla 4: Comparación de las variables nominales entre grupos según el resultado de la prueba de suero autólogo

Variable	Prueba Positiva	Prueba negativa	p
Género			
Masculino	0	2 (66%)	.06
Femenino	7 (100%)	1 (33%)	
Hipotiroidismo	7 (100%)	0	.008
Enfermedad no controlada	7 (100%)	1 (33%)	.06

Comparación de frecuencias en dos grupos mediante la prueba exacta de Fisher.

En la tabla 2 observamos que el hipotiroidismo está francamente asociado a la prueba de suero positiva ($p < 0.008$)

Tabla 5: Comparación de las variables numéricas entre grupos según el resultado de la prueba de suero autólogo

Variable	Prueba positiva	Prueba negativa	p
Edad	55 (53-56)	33 (17-43)	.01
Anticuerpos anti-TPO	67 (40-78)	7 (0-15)	.01
PCR	.34 (.31-.35)	.31 (.31-.35)	.63
VSG	20 (18-24)	17 (1-20)	.16
TSH	3.5 (2.7-3.8)	2.9 (1.7-3)	.13
UCT	6 (2-8)	16 (8-16)	.04
Calidad de Vida (cu-q2lo)	60 (40-70)	100 (60-100)	.02

Dado el tamaño reducido de la muestra la comparación variables numéricas entre los grupos se realiza con estadísticos no paramétricos; U de Mann Whitney.

En la tabla 3 se observa que los sujetos con prueba positiva, presentan una edad mayor que los sujetos con prueba negativa ($p < 0.01$).

Los anticuerpos anti TPO son mucho más elevados en sujetos con pruebas de suero autólogo positivas ($p < 0.01$). El puntaje en el cuestionario de calidad de vida arroja mejores puntajes con pruebas de suero negativas.

Tabla 6: Regresión multivariada de todos los factores aparentemente asociados a con una prueba de suero autólogo positiva

Variable	OR	I	C	p
Edad	> 43 predicción perfecta	-	-	-
Anti TPO	> 15 predicción perfecta	-	-	-

Análisis mediante regresión logística

Esta tabla muestra que las variables con mayor asociación a una prueba de suero autólogo positiva son el hipotiroidismo, la edad mayor a 43 años y el valor de anticuerpos anti TPO mayor a 15.

Tabla 5: Correlación entre el puntaje de calidad de vida y otras variables biológicas

Variable dependiente	Variables independientes	R	Coef B	p
Calidad de Vida	Edad	.68	-1.15	.04
	Anti TPO	.63	-.45	.04
	PCR	.1	.04	.97
	VSG	.12	-.92	.14
	TSH	.1	-4.7	.63
	UCT	.95	4.05	.001

Análisis mediante regresión lineal simple

En esta tabla se muestran otras variables asociadas a la calidad de vida; de acuerdo al análisis de regresión lineal podemos observar que a mayor edad menor calidad de vida; a mayores niveles de anti TPO menor calidad de vida; y principalmente que como es de esperarse, existe una correlación lineal casi perfecta entre la calidad de vida y el control de la enfermedad.

Figura 10: Grafico de dispersión que muestra correlación negativa entre el puntaje de calidad de vida y los valores de anti TPO

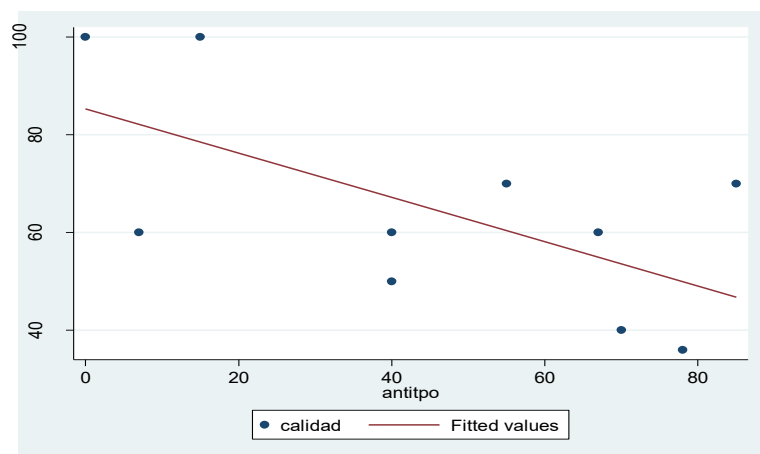


Figura 11: Grafico de dispersión que muestra correlación positiva entre el puntaje de calidad de vida y el UCT.

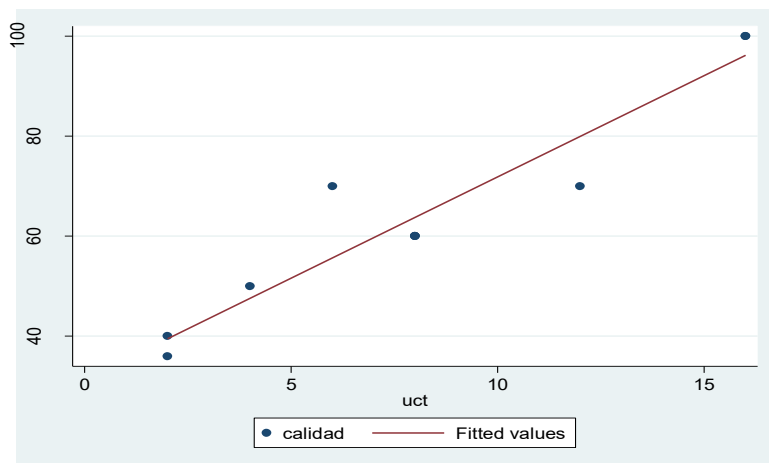


Tabla 7: Comparación de UCT previo al tratamiento y UCT final.

Comparación de control inicial vs control después de tratamiento. Medianas comparadas con la prueba no paramétrica para muestras relacionadas (pareadas) Wilcoxon.

Discusión

Se confirma la predisposición a la urticaria crónica espontánea en el sexo femenino al encontrar el 80% de manifestación en el género femenino, al igual que el estudio de Rojas y cols en donde se encuentra predominio de género femenino del 77%⁴¹, así como Gaing P su estudio de prevalencia de urticaria en España describe una relación 2 a 1 entre mujer y hombre respectivamente, esto quizás se asocia a la mayor predisposición de mujeres a presentar enfermedades autoinmunes. En cuanto a la edad la media fue de 53 años, siendo reportado en la bibliografía una mayor incidencia entre la tercera y sexta década de la vida, Gaing y cols en un estudio realizado 5000 pacientes con urticaria encontró una media de edad de 40 años.

El UCT es una herramienta rápida, fácil y validada para la evaluación de la actividad de urticaria, se observó que el 70% de los pacientes se encuentran con mal control de la enfermedad, al realizar la estadística analítica se observa una $p < 0.01$ con la prueba de suero autólogo positiva, por lo que una prueba de suero autólogo positiva se relaciona con menor control de la enfermedad. En un estudio realizado por Corfino y cols observan que los pacientes con prueba de suero autólogo tienen mayor cronicidad de la enfermedad, más de 5 años, así como una menor respuesta al tratamiento.

La positividad de la prueba del suero autólogo ha permitido justificar el empleo de inmunomodulación con ciclosporina A, en pacientes resistentes al tratamiento. La evidencia indirecta de la importancia de la autoinmunidad en la patogenia de la urticaria crónica se basa en modelos animales que emplean ratones transgénicos orientados al estudio de esta enfermedad⁴³. La evidencia directa reside en la detección de autoanticuerpos funcionales antirreceptor de la IgE y de FcRI-IgE, en la basopenia explicada por secuestro o destrucción de la célula diana y en la transferencia pasiva. En nuestro estudio se encontró que el 70% de los pacientes que no responden a tratamiento con antihistamínicos se encuentran con una prueba de suero autólogo positiva, lo cual no orienta a saber el curso más agresivo de la enfermedad, y su cronicidad.

El 70% de los pacientes presentó recaída de la enfermedad, presentando disminución del UCT actual, Se observó que con tratamiento con Omalizumab el UCT se encontraba en promedio de 12.3 ± 1.1 , siendo que actualmente se encontraba con un promedio de 8 puntos, con descontrol de la enfermedad, los pacientes que se encontraban con mayor descontrol de la enfermedad con niveles más bajos de UCT fueron los pacientes que continuaban con prueba de suero autólogo positiva, son una $p < 0.07$ estadísticamente significativa, los pacientes en los cuales la prueba de suero autólogo fue negativa presentaban control de la enfermedad o con UCT por arriba de 14 puntos, lo que nos sugiere que la prueba de suero autólogo se correlaciona con la actividad de la enfermedad en pacientes con UC de etiología autoinmune.

Cuando se realizó la comparación entre el UCT inicial, previo al tratamiento anti IgE, y posterior al mismo, se observó en todos los pacientes mejoría del puntaje del Test de Control de Urticaria, pasando de una moda de 2 puntos a una moda de 8 puntos, a pesar de ya no estar en tratamiento anti IgE, lo que podría sugerir que el uso de anti IgE interviene en el curso de la enfermedad, a pesar de la suspensión del mismo.

En cuanto a la calidad de vida en un aspecto importante ya que en múltiples estudios se ha visto deterioro de la misma comparándola con la afección que tienen los pacientes con enfermedad coronaria grave, afectando sus actividades de la vida diaria, O'Donnell y col., realizó estudios donde se evidenció que los enfermos coronarios presentaban un impacto negativo de su calidad de vida similar en relación a pérdida de energía, repercusión social y emocional; la interferencia con el sueño fue inclusive superior en los pacientes con UC. En la comparación de la calidad de vida mediante el CU-Q2oL se observó que

durante el tratamiento con Omalizumab el promedio de calidad de vida fue de 93% , y actualmente a 15 meses de suspensión del mismo se observa disminución importante de la calidad de vida, con una media de 64%, con disminución de del 28.4% en la calidad de vida al suspender el tratamiento, una relación directa con el mal control de la enfermedad y el deterioro de la calidad de vida, así mismo los de anti TPO por arriba de 15 ng/ml se relacionan directamente con afección importante en la calidad de vida.

La urticaria crónica es una enfermedad autoinmune, al menos en un subgrupo de pacientes. La evidencia circunstancial muestra una asociación de enfermedades autoinmune y la presencia de distintos autoanticuerpos séricos en pacientes enfermos de urticaria crónica. En este estudio se observa como una prueba de suero autólogo positiva que se relaciona con títulos anti TPO más altos siendo estadísticamente significativo con una $p < 0.01$. En el estudio más grande, la prevalencia de trastornos autoinmunes en casi 13,000 pacientes con UC se comparó con más de 10,000 pacientes control. Los siguientes trastornos autoinmunes fueron más frecuentes en pacientes con UC: trastornos tiroideos, enfermedad celíaca, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y diabetes mellitus tipo 1, con considerable variabilidad entre hombres y mujeres. Anticuerpos antinucleares (ANA) y anti TPO también fueron más frecuentes que en la población general. Entre los pacientes con UC, un trastorno autoinmune fue más probable que se diagnosticara en la década posterior al inicio de UC, en lugar de antes. Informes realizados por Leznoff y Sussman demuestran que hipotiroidismo y el hipertiroidismo se encuentran presentes en el 10% y 2.6% de los pacientes con UCE, respectivamente. Estos porcentajes son significativamente más frecuentes que en la población general (2.2 y 0.5%, respectivamente)

Un estudio coreano basado en la población halló que los individuos con enfermedad tiroidea autoinmune (tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves) tenían tasas más altas de UC en comparación con los controles (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 1,5; IC del 95%. Galas si y cols observo resultados similares en su estudio en donde el 30% de los pacientes evaluados tenían prueba de suero autólogo positiva, relacionada con pacientes con hipotiroidismo así mismo se ha observado cómo la urticaria precede en años al desarrollo de las otras enfermedades autoinmunes o que ha permitido su detección por lo que se ha observado que este subgrupo de pacientes responden muy bien con inmunosupresores.

Se midieron los niveles de PCR durante la actividad de la enfermedad, sabemos que la PCR es un marcador sensible de inflamación y de daño tisular, sin embargo en este estudio no se encuentra relación entre los niveles de PCR y el descontrol de la enfermedad medida por el UCT, ya que los niveles de PCR se encuentran dentro de parámetros normales a pesar de tener un grado de descontrol alto de la enfermedad. En cuanto a la medición de VSG tampoco se observa elevación de los valores de la misma durante la actividad de la enfermedad, esto podría explicarse al tiempo en que se tomó la muestra, ya que la VSG se eleva a las 48 hrs para posteriormente presentar un descenso en sus valores. No se encuentra relación entre los niveles de reactivantes de fase aguda y la prueba de suero autólogo por lo que se infiere que no tiene relación con el pronóstico de la enfermedad.

Ha sido muy útil incorporar al protocolo de estudio la práctica de la prueba del suero autólogo, es una prueba de rastreo válida para la detección de urticaria crónica mantenida por la presencia autoanticuerpos funcionales frente a la IgE o bien su receptor en la superficie del mastocito. Es una prueba barata, de fácil acceso y que nos hablará del curso de la enfermedad del paciente, así como su respuesta al tratamiento de primera línea, al cual no responden, por lo que en estos pacientes se deberá buscar alternativas de tratamiento como es el uso prologado de anti IgE, o inmunosupresores. La enfermedad autoinmune más prevalente detectada es la tiroidea. La IgE anti-TPO se observaba elevada en pacientes con alteración de la función tiroidea.

La prueba de suero autólogo positiva, en sujetos con urticaria crónica, se asocia con menores puntajes en la calidad de vida y con un mal control de la enfermedad. La positividad en la prueba se asoció también con hipotiroidismo y mayores valores de anti TPO.

Además una menor calidad de vida se correlaciono con edad mayor y con niveles elevados de anti TPO, mientras que el control de la enfermedad mostró una correlación muy alta con la mejor calidad de vida.

Es importante mencionar que en la comparación que se realizó del UCT previo al inicio de tratamiento los pacientes se encontraban con descontrol importante de la enfermedad, en este momento aún se encuentra con descontrol, sin embargo hubo mejoría respecto al UCT previo, no hay estudios en donde se haya suspendido el tratamiento con anti IgE por más de un año, y se observó disminución de la actividad de la enfermedad a pesar de la suspensión del tratamiento, observamos que en el caso de dos pacientes actualmente se encuentran con completo control de la misma, los pacientes tienen una PSA negativa así como anticuerpos anti TPO negativos.

CONCLUSIONES

A pesar de la numerosa evidencia de la asociación entre la prueba de suero autólogo y urticaria, aún no hay una conclusión sobre la misma. En este estudio encontramos de manera descriptiva así como por estadística inferencial una correlación entre la prueba de suero autólogo positiva con la actividad de la enfermedad, presentando puntajes más altos en el UCT los pacientes con suero autólogo positiva

Encontramos que durante 15 meses de suspensión del tratamiento con Omalizumab hubo aumento de la actividad de la enfermedad, respecto al control que se tenía durante el tratamiento.

En cuanto a la calidad de vida se observó un deterioro importante de la calidad de vida de los pacientes posterior a la suspensión del tratamiento esto directamente relacionado con aumento de la actividad de la enfermedad.

Los pacientes que se encontraban con control de la enfermedad presentaban prueba de suero autólogo negativa, lo que podría sugerir que los pacientes que persisten con PSA positiva posterior al inicio de tratamiento anti IgE deberán de continuar con tratamiento anti IgE a pesar de presentar mejoría del test de control de la urticaria (UCT), lo que sugiere que el tratamiento anti IgE podría alterar el curso de la enfermedad.

Se corrobora que la prueba de suero autólogo positiva, en sujetos con urticaria crónica, se asocia con menores puntajes en la calidad de vida y con un mal control de la enfermedad. Adicionalmente, se ha observado que las pruebas de suero autólogo positiva se relaciona con títulos más altos de anti TPO.

Ciertamente el estudio cuenta con diversas limitaciones, como es el tamaño de la muestra, y que está realizado en un solo centro. La relevancia del estudio se encuentra en que la prueba de suero autólogo es un marcador barato, sencillo de realizar en el consultorio, con poco riesgo de efectos adversos, y que nos puede hablar de la actividad de la urticaria crónica autoinmune. Los resultados obtenidos establecen que podría utilizarse para seguimiento de los pacientes con anti IgE, además de reconocer que pacientes podrían demorar en la respuesta al tratamiento. Se sugiere la continuidad de este estudio para seguimiento del grupo, así como medicación del tratamiento y valorar reinicio de terapia anti IgE o uso de inmunosupresores en pacientes con PSA positiva. Se recomienda que los pacientes con diagnóstico de urticaria crónica se les realice pruebas de suero autologo incluyendo la determinación de anticuerpos antiperoxidasa (anti TPO), como parte de protocolo de estudio, de ésta forma, determinar el tratamiento y el seguimiento del mismo así como para valorar el pronóstico de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrer M. Urticaria crónica. *Alargo Immunol Clin*, 2002;17(2):164-167. 2.
2. Lennart J. The history of urticaria and angioedema. *Clin Exp Dermatol*. 1999;25:33-41.
3. Sánchez L., Ponce M. Acute urticaria. *Dermatol*, 22(1), 21-25.
4. Bernstein, J., Lang, D., Khan, D., Craig, T., Dreyfus, D., Hsieh, F., Sheikh, J., Weldon, D., Zuraw, B., Bernstein, D., Blessing-Moore, J., Cox, L., Nicklas, R., Oppenheimer, J., Portnoy, J., Randolph, C., Schuller, D., Spector, S., Tilles, S. and Wallace, D. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update
5. Sánchez M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5:125- 147
6. Liu TH, Lin YR, Yang KC, Chou CC, et al. First attack of acute urticaria in pediatric emergency department. *Pediatr Neonatol* 2008;49:58-64
7. Thiers, B. Pathophysiology of chronic urticaria. *Yearbook of Dermatology and Dermatologic Surgery*, 2009, pp.101-102.
8. Lindsey A, Brodell B, Beck M. Pathophysiology of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;1(100): 291-298.
9. Sánchez M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5:125- 147
10. Vazquez NF, Arvizu VM, Sanchez HR, Villanueva ML, Guidos GA. Prevalence and potential triggering factors of chronic urticaria and angioedema in an urban area of northeastern Mexico. *Rev Alerg Mex* 2004; 51:181-8
11. Ricci G, Giannetti A, Belotti T et al. Allergy is not the main trigger of urticaria in children referred to the emergency room. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:1347-8.
12. Vera, D, González , P, Dominguez , J. Urticaria Crónica . *Dermatología CM*. 2007;5(1): 25-33.
13. Bhute D, Doshi B, Pande S, Mahajan S, Kharkar V. Dermatographism. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:177-9
14. Diaz, A, Abreu , B. Mastocitosis: urticaria pigmentosa. *Rev Ciencias Médicas*. 2015;19(13)

15. Kanani A, Schellenberg R, Warrington R. Urticaria and angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7 suppl 1:S9
16. Amar Smm Dreskin SC. Urticaria. *PrimCare* 2008;35(1):141-57
17. Eguino P, Lasa O, Diaz P. Urticaria Solar. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96(1):25-9
18. Mihara, S. and Hide, M. (2007). Adrenergic urticaria in a patient with cholinergic urticaria. *British Journal of Dermatology*, 158(3), pp.629-631.
19. Zuberbier T, Asero R, Bindslev C, et al. EAACI/GA2LENN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64(10): 1427-43
20. Metz M, Ständer S. *Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 (11):1249.
21. Crivellato E, Ribatti D (2010) The mast cell: an evolutionary perspective. *Biol Rev* 85:347–360
22. Zhang M, Murphy RF, Agrawal DK (2007) Decoding IgE Fc receptors. *Immunol Res* 37:1–16
23. Jain, S. (2017). Pathogenesis of Chronic Urticaria: An Overview.
24. Baldo N. Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure-Activity Relationship. *Pham, Drug Allergy: 2013*
25. Golstein S, Ortiz B, Skoner D. Clinical features of adolescents with chronic idiopathic or spontaneous urticaria. / *Ann Allergy Asthma Immunol* 118 (2017) 500-504
26. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133: 1270e1277.
27. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria: a GA2 LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317e330
28. Larennas D, Medina M, Ortega J, Beirana A, Rojo M, et al. Guía Mexicana para el Diagnostico y Tratamiento de la Urticaria *Revista Alergia México* 2014;61(2):117-S193.
29. Dias, G., Pires, G., Valle, S., Dortas Júnior, S., Levy, S., França, A., Baiardini, I. and Canonica, W. Impact of chronic urticaria on the quality of life of patients followed up at a university hospital. 2017;9 320-331

30. Valero A, et al. Adaptation and validation of the Spanish version of the Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:426-432.
31. Jáuregui J, Ortiz de Frutos I, Ferrer M, Giménez Asastre J, Bartra J, Labrador M, Silvestre MF, Valero A. Assessment of Severity and Quality of Life in Chronic Urticaria. *Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24(2): 80-86
32. Bernstein J, Lang D, Khan D. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria ; 2014 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (5) 1270-1277
33. Zuberbier T, Asero R, Bindslev C, et al. EAACI/GA2LENN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy* 2009;64(10): 1427-43
34. Lee EE, Maibach HI. Treatment of urticaria. An evidencebased evaluation of antihistamines. *Ame J Clin Dermatol* 2001;2:27-32
35. Larennas D, Medina M, Ortega J, Beirana A, Rojo M, et al. Guía Mexicana para el Diagnostico y Tratamiento de la Urticaria *Revista Alergia México* 2014;61(2):117-S193.
36. Presta G, Lahr J, Shields L, Porter P, Gorman M, Fendly M, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol*. 2013;151:2623-32.
37. . Mirkina I, Schweighoffer T, Kricek F. Inhibition of human cord blood-derived mast cell responses by anti-Fc epsilon RI mAb 15/1 versus anti-IgE omalizumab. *Inmmunol Lett*. 2007;109:120---8.
38. . Sánchez-Machín I, Iglesias-Souto J, Franco A, Barrios Y, Gonzalez R, Matheu V. T cell activity in successful treatment of chronic urticaria with omalizumab. *Clin Mol Allergy*. 2011;9:11.
39. Iemoli E, Piconi S, Fusi A, Borgonovo L, Borelli M, Trabattoni D. Immunological effects of omalizumab in chronic urticaria: A case report. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010;20:252---4.
40. Francés L, Leiva S, Silvestre J. Omalizumab en el tratamiento de la urticaria crónica. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):45---52
41. SIMEF PRIMER TRIMESTRE 2017
42. Gómez J, Gutierrez S, Acosta N, López J. Omalizumab in the treatment of antihistamine resistant chronic urticaria in adults. *Annals. Ann Allergy Asthma Immunol* 2016 1-2

ANEXO 2

Cuestionario de la calidad de vida en casos de urticaria crónica (CU-Q₂₀L)

Durante los últimos 15 días, ¿cuánto le han molestado los siguientes síntomas?

1. Picores	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
2. Ronchas	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
3. Hinchazón en los ojos	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
4. Hinchazón en los labios	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

En los últimos 15 días, indique si la urticaria lo ha limitado en los siguientes ámbitos de su vida cotidiana:

5. Trabajo	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
6. Actividad física	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
7. Sueño	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
8. Tiempo libre	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
9. Relaciones sociales	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
10. Alimentación	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

Con las siguientes preguntas queremos profundizar en las dificultades y los problemas que pueden estar relacionados con la urticaria (referidos a los últimos 15 días):

11. ¿Tiene problemas para conciliar el sueño?	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
12. ¿Se despierta durante la noche?	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
13. ¿Durante el día está cansado porque en la noche no duerme bien?	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
14. ¿Tiene dificultad para concentrarse?	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
15. ¿Se siente nervioso?	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
16. ¿Se siente bajo de moral?	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
17. ¿Tiene que limitarse al escoger sus alimentos?	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
18. ¿Le avergüenzan las marcas que, debido a la urticaria, aparecen en su cuerpo?	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
19. ¿Le avergüenza frecuentar locales públicos?	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo
20. ¿Es un problema para usted utilizar cosméticos (por ejemplo, perfumes, cremas, lociones para baño, maquillaje)?	Nada	Un poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

21. ¿Se siente condicionado para la elección de su ropa?
Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo
22. ¿Limita su actividad deportiva debido a la urticaria?
Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo
23. ¿Le molestan los efectos secundarios de los fármacos que se administra para el control de la urticaria?
Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo